Avances Cardiol 2019;39(2):79-90

Relación entre índice de rigidez arterial ambulatorio y tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula Cockroft-Gault pacientes hipertensos

Relationship between ambulatory arterial stiffness index and estimated glomerular filtration rate by the Cockcroft-Gault formula in hypertensive patients

Drs. Zuleyma Villalobos-A[1,2], Maribel Quijada[1], Martha Berbesí-F[1], Gloria Aguilera[1], Yusmary Ascanio[1], Antonio J. D'Alessandro-Martínez[2,3]

[1]Unidad de Hipertensión Arterial (UHA)-Hospital Universitario de Caracas (HUC)-Universidad Central de Venezuela. [2]Cátedra de Fisiología Normal, Escuela de Medicina "Luis Razetti", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela (UCV). [3]Laboratorio de Contractilidad Miocárdica, Instituto de Medicina Experimental. Cátedra de Fisiología. Escuela "Luis Razetti". Universidad Central de Venezuela (UCV).

RESUMEN

Objetivo: *Determinar la relación entre el índice de rigidez arterial ambulatorio (IRAA, AASI en inglés) derivado de monitoreo de presión arterial (MAPA) y la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada por la fórmula Cockcroft- Gault (TFGe-CG) en pacientes hipertensos. Estudio descriptivo de cohorte transversal en el año 2018.* **Métodos:** *Se aplicó el MAPA en 112 pacientes (media de 44 años) hipertensos con edades comprendidas entre 18 y 60 años de edad.* **Resultados**: *Se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad, de la presión de pulso (PP) y la TFG e-CG con punto de corte AASI=0,34. El grupo con AASI <0,34 presentó una edad media de 41 ± 10 y el grupo ≥0,34 una media de 47 ± 9 (t (120 gl) =-3,97; P= 0.00). Al determinar las diferencias entre la edad, la PP, AASI y la TFGe-CG en función del sexo, solamente se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la TFGe-CG media de los hombres que fue 117,46 ± 23,41 mL/min y la de las mujeres con una media de 97,15 ± 30,15 mL/min (t (120 gl) = 3,80; P= 0,00).* **Conclusión**: *Los resultados expuestos en este trabajo refuerzan la utilización clínica del AASI derivado del MAPA, ya que constituye una medida que correlaciona la rigidez arterial con una TFG-CG alterada.*

Palabras clave: *Monitoreo ambulatorio de presión arteria, índice de rigidez arterial ambulatorio, tasa de filtrado glomerular, fórmula de Cockcroft- Gault.*

SUMMARY

Objective: *To determine the relationship between the ambulatory arterial stiffness index (AASI) derived from ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), and the glomerular filtration rate (GFR) estimated by the Cockcroft-Gault formula (TFGe-CG) in hypertensive patients. Study descriptive of a transversal cohort in 2018.* **Methods**: *The ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) study was applied in 112 hypertensive (average of 44 years) patients aged between 18 and 60 years old.* **Results**: *Statistically significant differences were observed between age, pulse pressure (PP)*

CORRESPONDENCIA:
Dra. Zuleyma Villalobos.
Dirección: Unidad de Hipertensión Arterial- Hospital Universitario de Caracas (HUC). Los Chaguaramos, 1033.
Email: zvillalobos-2008hotmail.com

Agradecimientos:
Particular agradecimiento al MSc Víctor Espinoza de la Unidad de Hipertensión Arterial (UHA) del Hospital Universitario de Caracas (HUC) y a la Prof. Joana Rojas del Instituto de Inmunología de la Universidad Central de Venezuela (UCV), por su valiosa colaboración en el análisis estadístico.

and eGFR-CG with AASI cut-off point (median) = 0.34. The group with AASI <0.34 had an average age of 41 ± 10 and the group ≥0.34 a mean of 47 ± 9 (t (120 gl) = -3.97, p = 0.00). When determining the differences between age, PP, AASI and eGFR-CG according to gender, only statistically significant differences were observed between the average eGFR-CG of men 117.46 ± 23.41 mL/min and that of women with an average of 97.15 ± 30.15 mL/min (t (120 gl) = 3.80, p = 0.00). **Conclusion***: The results presented in this work reinforce the clinical use of AASI derived from ABPM, since it constitutes a measure that correlates arterial stiffness with an altered GFR-CG.*

Key word: *Ambulatory blood pressure monitoring, ambulatory arterial stiffness index, glomerular filtration rate, Cockcroft-Gault formula.*

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un síndrome cardiovascular progresivo que es ocasionado por etiologías complejas e interrelacionadas. Los marcadores tempranos del síndrome frecuentemente están presentes antes de que se eleve la presión arterial (PA), por lo tanto, la HTA no puede ser solamente clasificada por el umbral de elevación de la presión arterial (PA) [1]. Produce a largo plazo cambios estructurales y funcionales en los llamados órganos blanco como: arterias grandes y medianas, corazón y riñón, de tal manera que en el control ambulatorio de los pacientes hipertensos, la función renal [2] ha sido estudiada con interés en las últimas décadas, fundamentalmente la insuficiencia renal (IR) y la albuminuria [3]. Tanto el Reporte del Séptimo Comité para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial Elevada (PAE) en Norteamérica (2003) como las Guías clínicas de la Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología (2013) [4] consideran como factores de riesgo cardiovascular mayor, la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada en menos de 60 mL/ min y/o la elevación de la concentración de creatinina sérica (CrS) a más de 1,5 mg/dL en hombres y 1,4 mg/dL en mujeres, así como la presencia de proteinuria mayor de 300 mg/día. Más aún valores de concentración de creatinina de 1,3 mg/dL para los hombres y 1,2 mg/dL para las mujeres y/o la presencia de albuminuria son considerados factores de riesgo cardiovascular [3].

En el control ambulatorio de los pacientes hipertensos, la función renal se valora mediante la determinación de la creatinina sérica, parámetro afectado por factores como la edad, el género, la raza, la superficie corporal, el tipo de dieta y el uso de ciertos medicamentos. También se puede estimar la TFG mediante la depuración de creatinina que se puede obtener por recolección de orina de 24 horas y determinación de CrS y creatinina en orina o por su cálculo con fórmulas validadas internacionalmente [2] como son la fórmula de Cockcroft- Gault (CG) y su modificación en caso de la enfermedad renal terminal (*Diet in Renal Disease*) (MDRD), por sus siglas en inglés [5,2]. El valor determinado por CG es aceptado como el más cercano a la tasa de filtración glomerular real, que se traduce en el valor más confiable para el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo que producen los glomérulos renales a partir de la sangre que fluye por ellos [2,5].

La depuración se entiende como la capacidad del riñón de dejar libre el plasma de una sustancia específica (por ejemplo, la creatinina), este dato se debe tener en cuenta para la clasificación y el manejo del paciente hipertenso con alteración de la función renal. Además, permite detectar precozmente el deterioro de la función renal, antes de la elevación franca de la CrS [2].

En condiciones normales, con una función renal adecuada, la excreción urinaria de creatinina es igual a la producción de la CrS y varía inversamente con la TFG. Hay diferencias significativas al calcular la depuración de creatinina, entre los dos géneros por el método habitual de recolección de orina de 24 horas y la fórmula de CG. Estas diferencias se correlacionan con el peso, que en general es mayor en hombres. Un paciente con menor peso presenta una depuración de creatinina inferior para una misma CrS, en comparación con otra persona de mayor peso. Por todo ello, las características de los pacientes, como el género, el índice de masa corporal (IMC) y la edad, deben tenerse en cuenta al pretender valorar la función renal [2]. La filtración glomerular de moléculas depende de su tamaño (peso molecular), configuración (radio molecular)

y carga eléctrica. Las moléculas relativamente esféricas presentan una filtración muy limitada cuando el radio molecular es superior a 2 nm, y casi nula si es mayor de 4,2 nm, gracias a la ordenada disposición de las fibrillas de colágeno tipo IV de la matriz, glicoproteína de la membrana basal glomerular (MBG). Dado que la mayoría de las proteínas séricas tienen carga negativa al pH normal de la sangre, estas tienden a ser rechazadas por fuerzas electrostáticas cuando intentan atravesar la barrera de filtración glomerular, incluso con independencia de su peso molecular. Por lo tanto, la proteinuria es consecuencia del fracaso de dicha barrera. Un valor de 1 - 3,5 g/24 h es característico de las nefropatías glomerulares primitivas o secundarias a enfermedades sistémicas [6].

El riñón es un órgano capaz de modular los cambios de presión arterial, ya que dispone de mecanismos capaces de modificar los factores hemodinámicos que le sustentan, como son la volemia, el volumen de expulsión y las resistencias periféricas [7], por lo tanto la disminución de la función renal incrementa el líquido extracelular y el volumen circulatorio [8] lo que está asociado al incremento de la presión arterial (PA) y la elevación sostenida de esta es un factor determinante para acelerar la disminución de la filtración glomerular en todas las enfermedades renales [1,9].

Es preciso enfatizar el hecho que la HTA acelera el curso de las nefropatías, sobre todo si cursan con proteinuria moderada o severa [7]. Así como también, la enfermedad renal crónica (ERC) y la presión arterial elevada (PAE) tienen una estrecha relación bidireccional causa-efecto [1] a través de diversos mecanismos tanto si existen indicios de nefropatía (es el caso de la hipertensión nefrógena), como si no existen (es el caso de la hipertensión esencial) [10].

La filtración glomerular tiene lugar al igual que en el resto de capilares sistémicos, por la participación de las llamadas fuerzas de Starling que son la presión hidrostática y oncótica en el capilar glomerular y en la cápsula de Bowman. Se produce entonces una presión efectiva de filtración que produce un movimiento de agua y solutos a través de la membrana glomerular. La presión hidrostática es casi constante a lo largo del capilar renal. En cambio, la presión oncótica aumenta de acuerdo a como se va produciendo la filtración de agua, aumentado la concentración de proteínas plasmáticas no filtrables y disminuyendo el filtrado. A medida que la sobrecarga de agua y sal aumenta en forma gradual y crónica, o se mantiene elevada, el umbral que detectará la interacción glomérulotubular para excretar la carga de agua y sal aumentará (natriuresis de presión) [8]. Cuando la presión arterial sube, la filtración glomerular también lo hace porque la presión hidrostática capilar aumenta. Sin embargo, la presión arterial elevada distiende las paredes de las arteriolas aferentes y en respuesta, se contraen las fibras musculares lisas de la pared de la arteriola aferente lo cual disminuye la luz arteriolar. Como resultado, se reduce el flujo sanguíneo renal, la presión hidrostática capilar y en consecuencia la filtración glomerular desciende a su nivel previo. Cuando la filtración glomerular está por encima de lo normal como consecuencia de la presión arterial sistémica elevada, el líquido filtrado fluye con mayor velocidad a lo largo de los túbulos renales. Las células de la mácula densa detectan el aumento de la llegada del ión sodio (Na^+), ión cloro (Cl^-) y agua e inhiben la liberación de óxido nítrico (ON) por las células del aparato yuxtaglomerular. Como el (ON) produce vasodilatación, las arteriolas aferentes se contraen cuando el nivel de este disminuye. Es por ello que fluye menos sangre hacia los capilares glomerulares con menor presión hidrostática, disminuyendo la filtración glomerular [10]. De esto se desprende que virtualmente en la génesis de la PAE (frecuentemente denominada hipertensión arterial), el riñón tiene el primer rol, aún en ausencia de enfermedad renal (ER) clínicamente ostensible [11]. Esta es una enfermedad crónica producida por múltiples factores en la que se afecta la presión que el flujo sanguíneo ejerce contra las paredes de las arterias, a medida que el corazón bombea sangre al cuerpo estando caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea por arriba de los límites normales (135 mmHg en la presión arterial sistólica (PAS) y 85 mmHg en la presión arterial diastólica (PAD), sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular).

Un parámetro recientemente propuesto denominado "índice de rigidez arterial ambulatoria" (en inglés AASI), *Ambulatory Arterial Stiffness Index*) [11], derivado del MAPA [12] es uno de los métodos más simples para evaluar la elasticidad arterial. Se fundamenta en que la presión arterial varía durante las 24 h del día y que la relación entre PAS y PAD con estos cambios de presión arterial, dependen ampliamente de las características estructurales y funcionales de las grandes arterias [13].

El índice AASI también está asociado con daño de órganos diana y anomalías renales leves en hipertensión esencial y se ha encontrado que es un fuerte predictor de evento cerebrovascular (ECV) [10]. AASI es un marcador del incremento de la mortalidad cardiovascular, a lo largo de las 24h por encima de la presión de pulso (PP) en 24h y un estimador de la resistencia arterial [14]. El AASI define la relación dinámica entre PAD y la PAS expresando mejor el incremento exponencial de la rigidez arterial con relación al aumento progresivo de la PA [12]. El AASI tiene correlación con el daño a órgano blanco en PAE y posee valor pronóstico independiente de morbimortalidad cardiovascular en hipertensos, así como cerebrovascular en la población general y en casos de hipertensión resistente. Es un indicador de la rigidez arterial, de fácil determinación y que no requiere de equipos diferentes al MAPA por lo cual ha creado expectativa de uso a nivel médico [14].

La pendiente de la recta de regresión lineal que mejor ajusta a la gráfica PAD (eje y) vs PAS (eje x) para un sujeto al cual se le realizan varias medidas ambulatorias de esas presiones durante 24 horas (obtenidas por ejemplo con MAPA), se considera un buen índice de la "compliance" (adaptabilidad) arterial; su complemento (1 menos la pendiente) es lo que se ha denominado AASI y se ha aceptado como un índice de la rigidez arterial [12,13,16-19], Giuseppe Mulè y col. en el año 2008, encontraron una relación inversa e independiente entre AASI y la TFG que parece guardar relación con las anomalías renales (incluso las de grado leve o moderado) y la función vascular alterada [20].

Se ha descrito recientemente una relación inversa entre la variabilidad de la PAD y de la PAS y el AASI y una relación directa entre la pérdida de sensibilidad del barorreflejo y el AASI, ambas muy sugerentes de alteración del sistema nervioso autónomo, tan relacionado, por otro lado, con la refractariedad al tratamiento de la HTA [12].

Por otra parte, la rigidez arterial (determinada a través de la velocidad de la onda del pulso en la aorta y las mediciones de la reflexión del pulso), entre otros métodos, se ha relacionado con nefropatías. Entre los factores asociados con un menor control de la PA en estos pacientes, se encuentra una mayor excreción urinaria de proteínas, así como un mayor deterioro de la filtración glomerular (FG) [1] y por lo tanto disfunción endotelial (DE) ya que las células endoteliales de los capilares glomerulares, así como los podocitos son dos de los componentes de la barrera de filtración glomerular [21].

En cualquier individuo la PA es variable, presentando cambios durante el día y la noche [22,1]. Las variaciones agudas dadas por el estrés y el ejercicio físico, están compensadas por múltiples mecanismos fisiológicos de control que le permiten al individuo mantenerse libre de repercusiones dañinas. Sin embargo, un número considerable de investigaciones han sugerido que la PA ambulatoria y particularmente la PA nocturna son factores predictores significativos e independientes de la función renal [1]. En relación con la TFG, una concentración de CrS elevada y una TFG disminuida están asociadas con una PA nocturna elevada y la ausencia de descenso nocturno. Agarwal & Light en el año 2009, estudiaron la relación entre la TFG, la proteinuria y la PA ambulatoria y encontraron una fuerte relación entre la PA nocturna y el daño renal que repercute en el flujo glomerular (FG) [23] como el caso de la enfermedad renal crónica (ERC), por ejemplo. [1] Por otra parte la HTA enmascarada definida como la PA que en el consultorio se encuentra en una cifra < 140/90 mmHg, pero que en registro de 24 horas con MAPA es > 130/80 mmHg, o con monitoreo de presión arterial domiciliario (*home blood pressure measurement* (HBPM) en inglés) HBPM > 135/85 mmHg, tiene una prevalencia entre el 40 % y el 70 % de la población con ERC; su importancia estriba en que se relaciona directamente con el deterioro en la TFG y la magnitud de la

proteinuria. Esto representa para el paciente un riesgo más elevado de eventos cardiovasculares y el inicio más temprano de diálisis [1].

El objetivo de la investigación fue determinar la relación entre el índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI) derivado del MAPA y la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada por la fórmula Cockcroft- Gault (TFGe-CG) en pacientes hipertensos.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio realizado es de tipo descriptivo, de cohorte transversal en el año 2018 con 122 pacientes hipertensos (PAS≥ 140 mmHg, PAD≥ 90 mmHg) según los criterios de la Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013, (GPC ESH/ESC 2013), para el manejo de la hipertensión [21]. Según estas guías GPC 2013, los valores de presión arterial que corresponden a una persona normotensa son: PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg. La muestra estuvo constituida por 122 (n= 122) pacientes hipertensos que asistieron a la consulta en la Unidad de Hipertensión Arterial (UHA) en el Hospital Universitario de Caracas (HUC). Con edades comprendidas entre 18 y 60 años de edad y a quienes se les aplicó un estudio de monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA).

Fueron excluidos aquellos pacientes con arritmias cardíacas, algún trastorno mental, absceso vascular en cualquier miembro, disautonomía simpática y embarazo. Todos los pacientes con criterio de hipertensión fueron monitorizados por el personal de enfermería, registrando sus valores clínicos de PAS, PAD, presión arterial media (PAM), frecuencia cardíaca (FC) y valores antropométricos como peso, talla, sexo, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia abdominal (CA)[24].

Para obtener los valores de la presión arterial se utilizaron esfigmomanómetros de aneroides debidamente calibrados de marca 4 care©, dichos valores fueron clasificados de acuerdo al GPC ESH/ESC 2013 y *Joint National Committee* 7 (JNC7) [21,25]. Las mediciones del MAPA se realizaron con un equipo automático de Macromedical, modelo: Macro-Mapa 50, el cual es programado con cada paciente de acuerdo a las II Normas Venezolanas de MAPA de la Sociedad Venezolana de Hipertensión (SVH) [26],para realizar las mediciones de presión arterial (PA) cada 15 minutos en la mañana y cada 20 minutos en la noche. Los límites normales de presión arterial diurna son de 135/85 mmHg y nocturna de 120/80 mmHg en 24h [26,12,21,27,25,18,14],para la presión arterial clínica (control clínico) y para la presión arterial medida por MAPA (control por MAPA), esto según la *American Heart Association* (AHA) y el *Joint National Committee* (JNC-7 y 8) [25] y según la II Norma Venezolana para el Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial [26].

Los intervalos fueron programados como sigue: El intervalo diurno debe programarse entre las 6:00 am hasta las 22:00 pm y nocturno desde las 22:00 pm hasta las 6:00 am del día siguiente, de acuerdo a las actividades cotidianas del venezolano; sin embargo, este criterio puede variar en función de los hábitos particulares. Una vez programado se le coloca el equipo al paciente en el brazo no dominante siempre y cuando la PA del brazo opuesto (dominante), no exceda de 15 mmHg. Si existiera tal diferencia se colocará en el brazo de mayor PA [24].

El punto de corte del AASI en 0,34 fue obtenido a través del paquete estadístico SPSS Versión Nº 23, tomando en consideración el percentil 50 o punto de corte que corresponde a la mediana de la muestra de los datos respectivamente.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y se cuidaron todas las normas de privacidad. El estudio se realizó según las recomendaciones en investigación médica señaladas por la declaración de Helsinki [28].

Análisis Estadístico: Los datos fueron procesados por medio del paquete estadístico SPSS Versión Nº 23. Se utilizó la frecuencia, media y desviación estándar para la descripción de variables. Para determinar la asociación entre variables categóricas se utilizó el test $\chi 2$. Además, se usó el test de Kolmogorov-Smirnov-Levene para

evaluar normalidad de la distribución muestral. Asimismo el test de Student (prueba t) con el objeto de determinar diferencias entre variables continuas. Para determinar la correlación entre las distintas variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (r), el cual por definición es una medida acotada entre –1 y +1 [29]. Un coeficiente pequeño no indica necesariamente que no exista correlación ya que las variables pueden presentar una relación no lineal. Por lo tanto cada vez que el coeficiente de correlación es mayor que cero, indica que existe una correlación positiva. Por el contrario, cada vez que el valor es menor que cero, hay una correlación negativa. Si una variable tiende a incrementarse mientras la otra disminuye, el coeficiente es negativo y la recta que representa la correlación forma una pendiente negativa. El coeficiente de determinación (r^2) es el coeficiente de Pearson elevado al cuadrado, indica la bondad del ajuste lineal (si es pequeño no hay buen ajuste de los variables que se comparan a una línea recta) [29].

En cuanto a P es necesario señalar que es el nivel (de significancia) más bajo tal que el valor observado del estadístico de prueba es significativo [30]. El nivel de significación es el riesgo o la probabilidad que voluntariamente asume el investigador de equivocarse al rechazar la hipótesis nula La Ho (hipótesis nula) representa la afirmación de que no hay asociación entre las dos variables estudiadas y la Ha (hipótesis alternativa) afirma que hay algún grado de relación o asociación entre las dos variables. En clínica, se admite P = 0,05. Si P < 0,05 se considera significativo, en cuyo caso se rechaza la hipótesis nula y no significativo si P> 0,05 en cuyo caso no se rechaza [29]. Dicho en otros términos, esto representa una seguridad del 95 % que la asociación que se está estudiando no sea por el azar; por lo que si se quiere trabajar con un margen de seguridad de 99 %, este lleva implícito un valor de p inferior a 0,01 [31].

La apariencia general de la distribución *t* es similar a la de la distribución normal estándar, ambas son simétricas y unimodales respecto al eje Y, y el valor máximo de la ordenada se alcanza en la media <X>. Alrededor de de ella deja un área de 1-α a la derecha de la distribución (gráfica en forma de campana de Gauss) y por tanto un área de α a la izquierda (de –X), dado que la distribución t tiende a una distribución normal con centro en cero (según los grados de libertad (gl)), $t_{1-\alpha} = t_{\alpha}$ es decir, el valor t que deja un área de $t_{1-\alpha}$ etc, es igual al valor t negativo (-t) [30].

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 122 pacientes con una edad promedio de 44,02 años ± 9,79 con un rango de edad entre 18 años y 60 años. Un 31,97% de los pacientes tenía entre 20-39 años y un 68,03 % entre 40–60 años. Con respecto al género, 34,43 % masculino y 65,57 % femenino. El 47,54 % de la muestra se encontraba con tratamiento farmacológico y el 52,46 % sin tratamiento. Para realizar los análisis correspondientes, la muestra fue dividida en dos grupos, tomando como valor de referencia el percentil 50 del índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI) observado. En este sentido, al determinar el porcentaje de pacientes según el punto de corte AASI <0,34 y AASI ≥0,34, un 48,4% de la muestra presenta AASI <0,34 (menor rigidez arterial) y un 51,6% un AASI ≥0,34 (mayor rigidez arterial). Al determinar las diferencias entre la edad, la PP y la TFGe-CG con punto de corte AASI=0,34, se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad promedio, el grupo con AASI <0,34 presentó una edad media de 41±10 y el grupo ≥0,34 una media de 47±9 (t =-3,97; P= 0,00 (120 *gl*). Al determinar el porcentaje de pacientes según el estadío renal, se observó un 64,75 % de la muestra en estadio 1, un 33,61 % en estadio 2 y un 1,64 % en estadio 3. Es decir, se encontró un 35,25 % de pacientes con TFG alterada. Al determinar la correlación entre la edad, la PP, la TFG estimada, la CrS, el ácido úrico y la albúmina, se observó una correlación entre AASI y la edad (r= 0,27) y entre AASI y la PP (0,34). Más importante aún, se obtuvo una correlación negativa, entre AASI y TFGe-CG (-0,18) con un R^2 lineal de 3,3 % (0,033). La edad correlacionó negativamente con la TFGe- CG (-0,48). También se relacionó de forma negativa la TFGe-CG con la Crs (-0,43). La TFGe-CG con el ácido úrico (0,19)

fue positiva. La creatinina con ácido úrico (0,27) y el ácido úrico con la albúmina (0,32). Con respecto a la media de PP, el grupo con AASI <0,34 presentó 44,3 ± 8,7 y el grupo ≥0,34 una media de 52,3 ± 13,9 (*t* =- 3,81; P= 0,00 (120 *gl)*. Cabe destacar, que el grupo con AASI <0,34 presentó una TFGe-CG media de 112,16 mL/min/1,32 m^2 ± 33,21 y el grupo ≥0,34 una media de TFGe-CG igual a 96,63± 23,53 mL/min/1,32 m^2 (*t*=-14,30; P= 0,00 (120 *gl*)). Aunque, no se observó asociación estadísticamente significativa entre el punto de corte AASI= 0,34 y el género (X^2 = 0,25; P= 0,70 (1 *gl*)). Al determinar las diferencias entre la edad, la PP, AASI y la TFGe-CG en función del género, solamente se observan diferencias estadísticamente significativas entre la TFGe-CG media de los hombres 117,46 ± 23,41 mL/min/1,32 m^2 y la TFGe- CG de las mujeres con una media de 97,15 ± 30,15 mL/min/1,32 m^2 (*t* =3,80; P= 0,00 (120 *gl*)).

Por último, al determinar las diferencias entre la edad, la PP, AASI y la TFGe-CG en función de grupos de edad 18-39 años y 40-60 años, solamente en la PP no se observaron diferencias estadísticamente significativas. En este sentido, la media de AASI del grupo 18-39 años es de 0,30 ± 0,16 y la del grupo 40-60 años es de 0,37 ± 0,18 (*t* =-2,18; P= 0,03 (120 *gl*)). La media de TFGe-G del grupo 18-39 años es de 121,26 ± 36,90 mL/min/1,32 m^2 y la del grupo 40-60 años es de 96,10 ± 21,27 mL/min/1,32 m^2 (*t* =4,76; P= 0,00 (120 *gl*).

DISCUSIÓN

La elevación de la presión arterial es un contribuyente potente y común para la aparición de las principales enfermedades cardiovasculares, como son, además de las enfermedades coronarias y el ictus, la enfermedad arterial periférica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal. A medida que se avanza en edad se produce el agotamiento en la función de todos los tejidos y órganos [32,33]. Por lo que se ha demostrado que el envejecimiento se asocia a la aparición de cambios estructurales y declinación de la función renal. De tal manera que en concordancia con ese criterio, se observó en este trabajo, menor tasa de filtración glomerular en aquellos pacientes de mayor edad, así como aumento de la rigidez arterial reflejado por el AASI, que es una de las características del envejecimiento (Tabla 1) lo que ocurre como resultado de los cambios estructurales de la pared arterial, principalmente en las arterias de conducción y puede preceder el desarrollo de presión arterial elevada [34].

Tabla 1. Cambios de las variables estudiadas asociados a la edad

	Grupos de edad 18-39 y 40-60			
	Grupo 18-39 años		Grupo 40-60 años	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Edad	32a	5	50b	6
Media presión de pulso	47,4a	12,3	49,0a	12,3
Ambulatory arterial stiffiness index	,30a	,16	,37b	,18
TFGe-CG (mL/min/1,73 m^2)	121,6a	36,90	96,10b	21,27

Nota: Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten la misma letra son significativamente diferentes P<0,05 en la prueba de dos caras de igualdad para medias de las columnas. Las letras "a" y "b" significan que existen diferencias estadísticamente significativas en las medias en función del estadístico utilizado. Si las letras son iguales ("a" y "a") no hay diferencias estadísticamente significativas entre ellas

De esto se concluye que existe una correlación entre la edad y la TFG y entre la edad y AASI respectivamente.

Se ha descrito una disminución de la elasticidad arterial en sujetos incluso con formas leves de disfunción renal, por lo que al igual que en Mulè y col. [20], en este trabajo se encontró una correlación inversa significativa entre el AASI y la TFG estimada por la fórmula de Cockcroft-Gault [6] (Tabla 2, Figura 1), es decir, que aquellos pacientes que presentan mayor grado de ER, tendrán mayor AASI y por lo tanto una aceleración en la caída de la TFG como lo confirma Sarcona [34, 35, 20].

Tabla 2. Correlaciones bivariadas de las variables estudiadas.

Correlaciones		Edad	Media Presión de Pulso	Ambulatory Arterial Stiffness Index	TFGe-CG (ml/min/1,73m2)	TFGe CG Corregida	Creatinina Sérica mg/dl	Ácido Úrico mg/dl	Albúmina g/dl
Edad	Correlación de Pearson	1	,090	,278**	-,485**	-,550**	,090	,026	,016
	Sig. (bilateral)		,324	,002	,000	,000	,323	,780	,858
	N	122	122	122	122	122	122	122	122
Media Presión de Pulso	Correlación de Pearson	,090	1	,347**	,058	-,019	-,001	,054	,026
	Sig. (bilateral)	,324		,000	,529	,839	,995	,558	,776
	N	122	122	122	122	122	122	122	122
Ambulatory Arterial Stiffness Index	Correlación de Pearson	,278**	,347**	1	-,182*	-,179*	,112	-,050	,061
	Sig. (bilateral)	,002	,000		,044	,049	,218	,586	,503
	N	122	122	122	122	122	122	122	122
TFGe-CG (ml/min/1, 73m2)	Correlación de Pearson	-,485**	,058	-,182*	1	,911**	-,436**	,194*	,066
	Sig. (bilateral)	,000	,529	,044		,000	,000	,032	,473
	N	122	122	122	122	122	122	122	122
TFGe CG Corregida	Correlación de Pearson	-,550**	-,019	-,179*	,911**	1	-,658**	,010	-,043
	Sig. (bilateral)	,000	,839	,049	,000		,000	,912	,642
	N	122	122	122	122	122	122	122	122
Creatinina Sérica mg/dl	Correlación de Pearson	,090	-,001	,112	-,436**	-,658**	1	,275**	,161
	Sig. (bilateral)	,323	,995	,218	,000	,000		,002	,077
	N	122	122	122	122	122	122	122	122
Ácido Úrico mg/dl	Correlación de Pearson	,026	,054	-,050	,194*	,010	,275**	1	,320**
	Sig. (bilateral)	,780	,558	,586	,032	,912	,002		,000
	N	122	122	122	122	122	122	122	122
Albúmina g/dl	Correlación de Pearson	,016	,026	,061	,066	-,043	,161	,320**	1
	Sig. (bilateral)	,858	,776	,503	,473	,642	,077	,000	
	N	122	122	122	122	122	122	122	122

1) Tamaño de la muestra (N =122) 2) Significancia bilateral (Sig bilateral).

En esta tabla se presenta la correlación entre las diferentes variables estudiadas, según se obtiene del programa estadístico SPSS Versión Nº 23 utilizado.

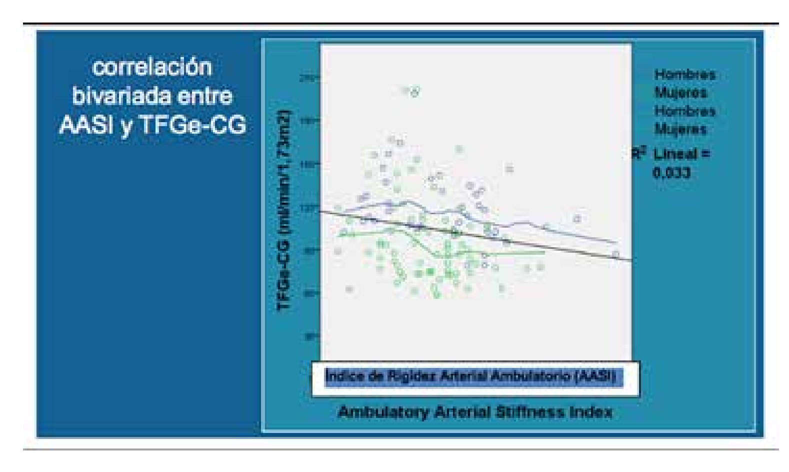


Figura 1. Representación del diagrama de dispersión (nube de puntos) correspondiente a la correlación bivariada entre TFG-CG y AASI.

Nota: 1) Índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI) 2) Coeficiente de determinación (R^2) 3) Tasa de filtración glomerular por la fórmula de Cockcroft- Gault (TFG-CG). Correlación inversa entre TFG-CG y AASI, se evidencia una pendiente negativa.

Por lo tanto, es completamente posible que el aumento de la rigidez arterial cualquiera que sea la causa, conduzca a un daño renal por barotrauma de la arteriola aferente, del mismo modo que es completamente posible que incluso cambios en la función renal por cualquier causa induzca aumento en la rigidez arterial [20]. Cabe destacar que en un artículo previo (Villalobos y col. 2017), se señaló que un aumento de la PP cursa con un aumento en el AASI, lo cual se considera un factor pronóstico de aterosclerosis y por ende aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares [36] lo cual puede progresar a través de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo y formación precoz de la placa de ateroma [37].

Todo esto también tiene su repercusión en la TFG dado que son factores de riesgo para ERC tanto la HTA como la enfermedad cardiovascular (ECV) entre otros [39], es decir, que estos resultados pueden sugerir que AASI puede ser un potencial indicador de evaluación de daño cardiovascular y renal. Lo primero es confirmado por Sarcona [35] cuando reporta que "se ha descrito que el aumento de la PP tiene un efecto nocivo en la función renal, comportándose como un acelerador del proceso de envejecimiento renal", lo que se corresponde con los resultados obtenidos en este estudio [35,39].

Siendo AASI uno de los mayores determinantes de aumento de la presión arterial, también se puede comportar como mediador entre hiperuricemia e hipertensión arterial. Si bien el objetivo inicial de este trabajo no era determinar la relación entre TFG y ácido úrico (AU), y/o Cr y TFG y/o Albumina y TFG, sin embargo se ha encontrado en el marco de las patologías producto del aumento en los niveles de AU, que puede jugar un rol importante en el desarrollo de la HTA así como predictor de morbimortalidad cardiovascular [40], la relación entre el AU y la enfermedad cardiovascular no sólo se observa con la hiperuricemia franca (definida como más de 6 mg por decilitro en mujeres y más de 7 mg/dL en hombres), sino también con niveles de AU considerados como normales [37] (Figura 2).

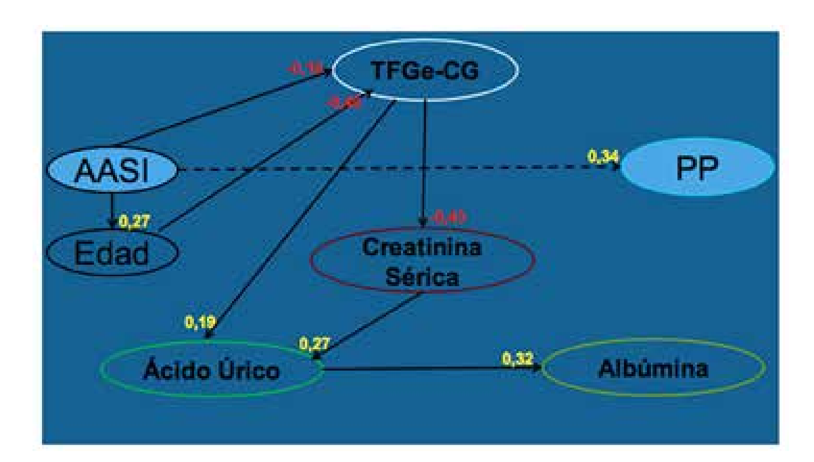


Figura 2. Correlaciones directas e inversas entre las variables estudiadas.

Nota: Las correlaciones positivas están señaladas en color amarillo y son positivas. Las correlaciones negativas están señaladas en rojo y son negativas.

1) Índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI)

2) Presión de pulso (PP).

Por otro lado, en organismos con ambiente prooxidativo, como es el caso de los pacientes hipertensos con DE es decir, con riesgo aterogénico, el AU se vuelve prooxidante, contribuyendo así a la formación de la placa ateromatosa y la disminución de la TFG como es el caso de este estudio. Es bueno recordar que el AU es el resultado oxidativo del metabolismo de las Purinas (según la ingesta de proteínas), es excretado por el riñón [41] (el 75 %) y a través del intestino y de las heces (el 25%) [42], es absorbido y nuevamente secretado, por lo que es muy variable. La eliminación de ácido úrico depende, en gran medida, de una adecuada función renal, con una relación proporcional estrecha con el filtrado glomerular, porque se elimina hasta en un 70 % por esta vía, por lo que cuando el filtrado glomerular disminuye, las concentraciones de AU aumentan [43]. Por su parte la creatinina es el producto del metabolismo muscular, cuya producción es un tanto más estable. En condiciones fisiológicas, es filtrada libremente por el glomérulo y es secretado un 20 % a nivel tubular con una función renal adecuada [44] la excreción urinaria de Cr es igual a la producción de la CrS y varía inversamente con la tasa de filtración glomerular [2]. Esta última idea confirma el resultado obtenido en este trabajo, en la que se pudo observar una relación inversa entre la TFG y la CrS en estos pacientes hipertensos.

Con relación a la albúmina, no se ha demostrado que en un sujeto con función renal normal se filtre apreciablemente, a no ser que exista lesión en el mesangio, o estructura de la barrera de filtración glomerular. En un sujeto con función renal normal la barrera de filtración glomerular, compuesta por células endoteliales, membrana basal y células podocitarias, impide que cantidades mayores a 2 000 mg de albúmina, pasen diariamente al espacio de Bowman. Diversos estudios. [45] han demostrado que sustancias derivadas del endotelio son capaces de dañar la célula podocitaria, célula filtro clave, que normalmente impide el paso de albúmina. Ese daño originaría un ensanchamiento de los poros del podocitos con la subsiguiente pérdida de albúmina [46,47]. Por lo tanto, aunque en este trabajo los datos pueden sugerir una relación entre AUs y CrS y AUs y Albúmina, son necesarios más estudios para poder inferir las razones de esta relación. En diferentes estudios se ha descrito que la hipertensión esencial y la rigidez arterial están correlacionadas con la tasa de excreción de albúmina [20]. Sin embargo, algunos autores han informado que la tasa de excreción de albúmina de 24 horas no se correlaciona con AASI [48].

CONCLUSIONES

1. El AASI podría ser un marcador potencial para la evaluación del daño cardiovascular en pacientes con enfermedad renal por lo que son necesarios más ensayos clínicos para confirmar estas inferencias.
2. El presente estudio ha proporcionado evidencia que indica que el AASI está asociado con la función renal y factores de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos.
3. El AASI podría ser un indicador potencial para la evaluación de pacientes con enfermedad renal crónica. Sin embargo, se necesitan cohortes más grandes de pacientes para confirmarlo.

REFERENCIAS

1. Palomo S, Peralta M, Paniagua J. Tratamiento de la hipertensión arterial en la enfermedad renal crónica. Rev Méd Inst Mex Seg Soc. 2016;54:78-88.
2. Corrales S. El significado de la creatinina sérica en la estimación de la tasa de filtración glomerular en pacientes con hipertensión arterial como primer diagnóstico. Rev Salud Bosque. 2012;2:15-22.
3. Urbina D. Estudio del riñón en la hipertensión arterial. Rev Latinoam Hiperten. 2007;2:15-19.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bóhm M, et al. Guía de Práctica Clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol. 2013;66:837-918.
5. Jabary NS, Martín D, Muñoz MF, Santos M, Herruzo J, Gordillo R, et al. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. Nefrología. 2006;26:1-156.
6. Arrizabalaga P. El diafragma de filtración glomerular. Orientación diagnóstica y terapéutica en el síndrome nefrótico. Nefrología. 2005;25:0-454.

7. Casado JR, Berlanga JC, Rodríguez-Pérez. Hipertensión y riñón. Hipertensión y Riesgo Vascular. 2000;17:409-413.

8. Tresguerres J, Ariznavarreta R, Cachofeiro V, Cardinali P, Escrich E, Gil E, et al. Fisiología humana. 4ª edición. Ed McGraw Hill; 2010:594.

9. Santamaría R, Gorostidi M, Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. NefroPlus. 2013;5:1-88.

10. Peñuela R, López J, Marco W, Pereira L, Dorante R, Ramírez L, et al. Papel del riñón en la patogenia de la hipertensión arterial. Rev Latinoam Hiperten. 2009;4:32-38.

11. Dolan E, Li Y, Thijs L. Ambulatory arterial stiffness index: Rationale and methodology. Blood Press Monti. 2006;11:103-105.

12. Guasch B, Torgue T, García I, Calabia J, Martín N, Maté G, et al. Utilidad de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en la evaluación de la rigidez arterial. Correlaciones con la velocidad de onda de pulso y las tensiones arteriales centrales. Hipertensión y Riesgo Vascular. 2013;30:4-11.

13. Kikuya M, Staessen J, Ohkubo T, Thijs L, Asayama K, Satoh M, et al. How many measurements are needed to provide reliable information in terms of the ambulatory arterial stiffness index? The Ohasama study. Hypertension Research. 2011;34:314-318.

14. Muxfeldt E, Fiszman R, Castelpogg C, Salles F. Ambulatory arterial stiffness index or pulse pressure: Which correlates better with arterial stiffness in resistant hypertension. Hypertension Research. 2008;31:607-613.

15. Schillaci G, Parati G, Pirro M, Pucci G, Mannarino M, Sperandini L, et al. Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. Hypertension. 2007;49:986-991.

16. Li Y, Wang G, Dolan E, Gao P, Guo H, Nawro T, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension. 2006;47:359-364.

17. García Á. Detección de lesión a órgano diana y rigidez arterial mediante la monitorización ambulatoria en 24 horas de presión arterial y frecuencia cardíaca en pacientes hipertensos. [tesis de grado] Salamanca: Universidad de Salamanca; 2013.

18. Adiyaman A, Dechering D, Boggia J, Li Yan, Hansen T, Kikuya M. Determinants of the ambulatory arterials stiffness index in 7 604 subjects from 6 populations. Hypertension. 2008;52:1038-1044.

19. Lee T, Lim Hyo, Kim Keun, Lee Won, Lee Ung, Kim Soo. The Relationship between ambulatory arterial stiffness index and blood pressure variability in hypertensive patients korean. Circ J. 2011;41:235-240

20. Mulè Gi, Cottone S, Cusimano P, Incalcaterra Fr, Giandalia M, Costanzo Mi. Inverse relationship between ambulatory arterial stiffness index and glomerular filtration rate in arterial hypertension. Am J Hyperten. 2008;21:35-40.

21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Michael B. et al. Guía de la práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol. 2013;66:837-918.

22. Otazo Li. Implicancia clínica del ritmo circadiano de la presión arterial: patrón dipper y non dipper. Rev Medicis. 2010;6:1818-5223.

23. Agarwal R, Light R. Proteinuria and circadian blood pressure. Nephrol Dialysis Transplant. 2009;24:2400-2406.

24. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva 2015; (311). Disponible en URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es.

25. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, IzzoJr J. Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206–1252.

26. López J, Octavio J, Hernández R, Vega M, Zapata J, Gómez J, et al. Norma venezolana para el monitoreo ambulatorio de presión arterial. Rev Latinoam Hiperten. 2007;2:1-9.

27. García M, Caraballo C, Hincapié A, Prieto E, Henao N, Velásquez C. et al. Comportamiento de los parámetros hemodinámicos evaluados por el monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas. Rev Colomb Cardiol. 2016;6:487-494.

28. Cantín M. Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial: Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. Revisando su Última Versión. Int J Med Surg Sci. 2014;1:339-346.

29. Fernández Pita, Pértega S. Relación entre variables cuantitativas. Cad Aten Primaria 1997;4:141-144. Actualización 30/03/2001

30. https://es.wikibooks.org/wiki/Tablas_estad%C3%ADsticas/Distribuci%C3%B3n_t_de_Studet

31. Manterola C, Pineda V, Grupo MINCIR. El valor de "P" y la "significación estadística". Aspectos generales y su valor en la práctica clínica. Rev Chil Cir. 2008;60:86-89.

32. Kannel W. Risk stratification in hypertension: New insights from the Framingham study. Am J Hypert. 2000;13:3-10.

33. Álvarez J, Musso C, Robles N, Herrera J. ¿Es válido el valor crítico de filtrado glomerular estimado de 60 mL/min para etiquetar de insuficiencia renal a personas mayores de 70 años? Consecuencias de su aplicación indiscriminada. Nefro Plus. 2011;4:1-58.

34. Salech F, Jara R, Michea L. Cambios fisiológicos

asociados al envejecimiento. Rev Méd Clín Los Condes. 2012;23:19-29.

35. Sarcona E, Díaz M. Efecto de la enfermedad renal sobre el monitoreo ambulatorio de la presión arterial. Rev Arg Cardiol. 2015;83:124-129.

36. Villalobos Z, Berbesi M, Quijada M, Castillo R, Chuki E, Aguilera G, et al. Relación entre el índice de rigidez arterial ambulatorio y la presión de pulso en pacientes hipertensos. VITAE. 2017;72:1317-987.

37. González I, Casanova C, Escobar C, García Á, Pereira J, Prieto E, et al. Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos. Rev Esp Cardiol. 2008;8:10-21.

38. Navarro G, Ardiles L. Obesidad y enfermedad renal crónica: Una peligrosa asociación. Rev Méd Chil. 2015;143:77-84.

39. Avalos NM. Detección de presión de pulso elevada mediante monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas, como predictor de lesión de órgano blanco en pacientes hipertensos valorados en el servicio de medicina interna del Hospital San Francisco de Quito en el año 2013. [Tesis de grado] Ecuador: Universidad Católica del Ecuador "Pontificia"; 2014.

40. Sin C, Yan L, Chang S, Qi-Fang H, Yang Z, Ji-Guang W. Association of serum uric acid with aortic stiffness and pressure in a chinese workplace setting. Am J Hypertension. 2010;23:387-392.

41. Christin G, Karasik Olga, King Kelli, Abdo A. Uric acid as a marker of kidney disease: Review of the current literature. Disease Markers. 2015;2015:1-6.

42. Martín S. El paciente hiperuricémico: Atención a la dieta. Dialnet. 2006;20:48-53.

43. Vázquez José, Zetina M, Duarte J. Hiperuricemia e hipertensión arterial sistémica: ¿Cuál es la relación? Med Inter Méx. 2018;34:278-287.

44. Castaño I, Slon M, García N. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina. Nefrol Plus. 2009;2:1-62.

45. Conti Fiorenzo. Fisiología Médica. Editorial Mc Grow Hill. 2010:1254-1257.

46. Coen DA. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: State of the art and potential significance for non-diabetic renal disease. Nephrology. Dialysis Transplantation. 2004;19:778-781.

47. Rodrigo T, Gonzales F, Acevedo M. Microalbuminuria y excreción urinaria de albúmina en la práctica clínica. Rev Méd Chil. 2012;140:797-805.

48. Robles NR, Mena C, Macias R, Garcia de Vinuesa E, Herrera J, Macias JF. Symmetrical ambulatory arterial stiffness index: Relationship with microalbuminuria and renal function. Eur J Int Med. 2010;21:118-122.